



**Universidad**  
**Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

# EFECTOS DE LOS CONSERVANTES EN LA SUPERFICIE OCULAR DE LOS PACIENTES CON GLAUCOMA

Autor

Francisco Lorente Martin

Director/es

Blanca Ferrández Arenas  
Vicente Polo Llorens

Facultad de Ciencias / Grado Óptica y Optometría  
2017

## **INDICE:**

1. Introducción
  - 1.1. Glaucoma
    - 1.1.1. Definición
    - 1.1.2. Prevalencia
    - 1.1.3. Clasificación
    - 1.1.4. Diagnostico
    - 1.1.5. Tratamiento
      - 1.1.5.1. Láser
      - 1.1.5.2. Médico
      - 1.1.5.3. Quirúrgico
  - 1.2. Superficie ocular
    - 1.2.1. Definición
    - 1.2.2. Partes
    - 1.2.3. Exploración
    - 1.2.4. Enfermedad de la superficie ocular
  - 1.3. Superficie ocular y glaucoma
2. Hipótesis y objetivos
  - 2.1. Hipótesis
  - 2.2. Objetivos
3. Métodos
  - 3.1. Diseño del estudio
  - 3.2. Selección de la muestra
  - 3.3. Criterios de inclusión y exclusión
    - 3.3.1. Criterios de inclusión
    - 3.3.2. Criterios de exclusión
  - 3.4. Consentimiento informado
  - 3.5. Protocolo exploratorio
    - 3.5.1. Historia clínica general
    - 3.5.2. Historia clínica oftalmológica
    - 3.5.3. Cuestionario de síntomas
    - 3.5.4. Medida automatizada de parámetros de superficie ocular
    - 3.5.5. Medida del tiempo de rotura lagrimal
    - 3.5.6. Graduación de la tinción de la superficie ocular
  - 3.6. Recogida de datos y análisis estadístico
4. Resultados
  - 4.1. Características de la muestra a estudio
  - 4.2. Estadística analítica
5. Discusión
6. Conclusiones
7. Bibliografía

# 1. Introducción.

## 1.1. Glaucoma

### 1.1.1. Definición:

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva asociada a una pérdida del campo visual, donde el aumento de la presión intraocular (PIO) es uno de los principales factores de riesgo<sup>1</sup>. Se caracteriza por un aumento de la excavación paulatina de la cabeza del nervio óptico (NO) y el adelgazamiento del anillo neuroretiniano. Se producen cambios histopatológicos en la papila óptica, que conllevan la pérdida de las células ganglionares y sus axones, dando lugar a defectos en el campo visual.<sup>1</sup>

### 1.1.2. Prevalencia:

El glaucoma es la cuarta causa de ceguera legal irreversible en el mundo y, en particular, la segunda causa de pérdida visual en mayores de 40 años en el mundo occidental.<sup>2</sup>

### 1.1.3. Clasificación:

Se clasifican en primarios y secundarios basándonos en su etiología:<sup>3</sup>

#### 1. PRIMARIOS.

##### 1.1. Glaucoma congénito primario-Glaucoma infantil.

La causa más frecuente es presencia de una trabeculodisgenesia aislada.

##### 1.2. Glaucoma juvenil primario

Inicio de 10 a los 35 años de edad, y se han identificado genes asociados en el cromosoma 1 (1q21-q31) y MYOC

##### 1.3. Glaucoma primario de ángulo abierto (POAG)-glaucoma de presión alta.

PIO elevada, con daño glaucomatoso en la papila y/o cambios en la capa de fibras nerviosas retinianas

##### 1.4. Glaucoma de presión normal (GPN).

PIO normal, daño glaucomatoso típico del nervio óptico

##### 1.5. Glaucomas por cierre angular primario.

El ángulo de drenaje ocluíble tiene características que indican que existe una obstrucción trabecular por la periferia del iris y está presente una neuropatía óptica glaucomatosa.

#### 2. SECUNDARIOS.

Son causados por enfermedades oculares o extraoculares, por fármacos o tratamientos.

##### 2.1. Glaucomas secundarios de ángulo abierto causados por enfermedades oftalmológicas.

- 2.1.1. Glaucoma exfoliativo  
El material de exfoliación y los ángulos de pigmento se acumulan en la malla trabecular provocando una disminución en la salida del humor acuoso y un aumento significativo de la PIO.
- 2.1.2. Glaucoma pigmentario.  
Se acumulan gránulos de melanina en la malla trabecular y la obstruyen impidiendo el drenaje del humor acuoso.
- 2.1.3. Glaucoma secundario de ángulo abierto inducido por cristalino  
Obstrucción de la malla trabecular por proteínas del cristalino y/o células inflamatorias inducidas por las proteínas del cristalino.
- 2.1.4. Glaucoma asociado a hemorragia intraocular.  
Obstrucción de la malla trabecular por glóbulos rojos normales.
- 2.1.5. Glaucoma uveítico.  
Obstrucción unilateral o bilateral de la malla trabecular por uveítis anteriores o intermedias.
- 2.1.6. Glaucoma secundario tumores intraoculares.  
Salida de humor acuoso reducido debida a tumores intraoculares (de segmento anterior) primarios o secundarios
- 2.1.7. Glaucomas asociados a desprendimiento de retina.  
El desprendimiento de retina causa una disminución de la salida trabecular del humor acuoso.
- 2.1.8. Glaucoma de ángulo abierto debido a trauma ocular.  
La salida de la vía trabecular del humor acuosa se reduce debido a los cambios traumáticos de la malla trabecular.
- 2.2. Glaucomas secundarios de ángulo abierto y atrogénicos.
  - 2.2.1. Glaucoma debido a tratamiento esteroideo.  
La salida trabecular del humor acuoso debido a cambios trabeculares debido a los corticoides
  - 2.2.2. Glaucoma secundario de ángulo abierto debido al láser y cirugía ocular.
- 2.3. Glaucoma secundario de ángulo abierto causado por enfermedades extrabulbares.
  - 2.3.1. Glaucoma causado por aumento de la presión venosa episcleral.  
Aumento de la presión venosa episcleral que causa una disminución del flujo de salida de acuoso a nivel trabecular y un aumento de PIO.

#### 1.1.4. Diagnóstico:

Para realizar el diagnóstico tendremos que examinar al paciente y nos serviremos de varias pruebas:

##### Valor de la PIO:

La PIO es un factor de riesgo importante en el glaucoma, pero no definitivo. La tonometría de aplanación mide la PIO basándose en la relación existente entre la PIO y la fuerza necesaria para deformar la forma normal de la córnea. El gold estándar es el tonómetro de aplanación de Goldmann.<sup>3</sup>

##### Gonioscopia:

Es esencial para los pacientes sospechosos de glaucoma o que ya lo padecen y una parte fundamental en un examen en profundidad del globo ocular. Se basa en identificar las estructuras anatómicas del ángulo iridocorneal.

Hay dos tipos de gonioscopia, la gonioscopia indirecta con lente de Goldmann y la directa donde se utiliza una lente gonioscópica de contacto con solución viscosa que permite que la luz de la cámara anterior pase a través de la córnea y se pueda visualizar en ángulo directamente.<sup>3</sup>

##### Pruebas morfológicas:

En el glaucoma se produce una disminución de los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y se producen cambios en el contorno de la superficie de la cabeza del nervio óptico (CNO).

El oftalmoscopio directo o indirecto nos da la información del estado morfológico de la CNO y de la CFNR y proporciona información adicional como la presencia de hemorragias en la papila que suponen un riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>3</sup>

El uso de los instrumentos de imágenes objetivas y cuantitativas ayuda al diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Los principales instrumentos disponibles y sus características son:

- GDx o polarímetro laser:

Es un analizador de la capa de fibras nerviosas que utilizando luz polarizada puede cuantificar el grosor de la capa de fibras nerviosas midiendo el desfase de la luz reflejada.<sup>3</sup>

- Laser confocal de barrido (HRT):

El Heidelberg retinal Tomograph (HRT) es un láser confocal que utiliza un único haz de diodo de luz de  $\lambda = 670$  de una irradiación máxima de la retina de  $15\text{mW} \times \text{cm}^2$  que puede valorar CON (papila, tamaño del anillo, y excavación) creando una imagen tridimensional del segmento posterior del ojo.<sup>3</sup>

- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):

Hay dos tipos de OCT según la técnica: dominio de tiempos y dominio espectral. Ambas dan una estimación cuantitativa del espesor de la CFNR,

además el OCT de dominio espectral es capaz de adquirir imágenes tridimensionales y tiene mayor resolución que el OCT de dominio de tiempo.<sup>3</sup> Se basa en la interferometría de coherencia óptica, las diferentes capas de la retina se representan mediante un código de colores que se asemeja a un corte histológico. Las estructuras de la retina de alta reflectividad se muestran con colores brillantes como el rojo, las de reflectividad media en color verde y las de baja reflectividad en color azul.

#### **1.1.5. Tratamiento:**

##### **1.1.5.1. Láser:**

- Iridotomía láser:  
Está indicado para el bloqueo pupilar relevante y prevenir el cierre angular crónico o agudo. El objetivo es conseguir una perforación del espesor total, de suficiente tamaño para aliviar el bloqueo pupilar.<sup>3</sup>
- Trabeculoplastia láser:  
Tratamiento de inicio en GPAA, glaucoma pseudoexfoliativo y pigmentario o cuando no está controlado de forma adecuada con medicaciones tópicas.<sup>3</sup>
- Iridoplastia láser:  
El objetivo del tratamiento es la contracción del iris periférico con el aplanamiento de la curva periférica del iris. Está indicado para prevención de la formación de sinequias anteriores periféricas, para contraer el iris periférico, para el síndrome del iris plateau y para eliminar el cierre aposional.<sup>3</sup>
- Ciclofotocoagulación:  
Indicada cuando la cirugía filtrante ha fracasado, es probable que fracase o no sea posible.<sup>3</sup>

##### **1.1.5.2. Médico:**

Para la elección del tratamiento farmacológico hay que conocer el objetivo de la terapia, el modo de acción, los efectos adversos y las contraindicaciones de cada uno de los medicamentos, así como la eficacia, tolerabilidad y seguridad, calidad de vida, cumplimiento y coste.<sup>3</sup>

Se pueden distinguir dos grupos:

- Los que disminuyen la producción de humor acuoso:
  - B-Bloqueantes
  - Alpha-2-selectivos
  - Inhibidores de la anhidrasa carbónica

- Los que aumentan el drenaje
  - Coligernicos (míóticos) por acción directa sobre la porción longitudinal del musculo ciliar.
  - Derivados de las Prostaglandinas, Prostamidas
- Medicamentos combinados  
 Las combinaciones de diferentes fármacos de distinto grupo farmacológico son más efectivas para hacer descender la PIO que cada uno de fármacos por separado.

#### 1.1.5.3. Quirúrgico

- Cirugía penetrante
  - Trabeculectomía:  
 Se realiza una fistula entre la cámara anterior y el espacio subconjuntival.
  - Trabeculotomía:  
 Se emplea para el tratamiento del glaucoma congénito.
- No penetrante
  - Esclerotomía profunda:  
 Se retira una lamela corneoescleral profunda por debajo del flap escleral de tal manera que se elimina la pared externa de Schlemn
  - Viscocanalostomía:  
 Se inyecta ácido hialuronico en el canal de Schlemn además de llevar a cabo una disección y extirpación de la lamela profunda.
- Dispositivos de drenaje (valvulados y no valvulados)
- Cirugía mínimamente invasiva (MIGS)

## 1.2. Superficie ocular

### 1.2.1. Definición:

La superficie ocular incluye a todas las estructuras oculares y anejos que se encuentran en contacto con el exterior y proporciona protección anatómica, fisiológica e inmunológica.

Anatómicamente la conforman la córnea, el limbo y la conjuntiva. Estas estructuras están constituidas por un epitelio estratificado escamoso no queratinizado y están en íntima relación con la película lagrimal.<sup>4</sup> Pero para una adecuada función y protección de la superficie ocular son esenciales estructuras anexas como la glándula lagrimal principal, las glándulas lagrimales accesorias,

las glándulas de Meibonio, los párpados y los arcos reflejos que las interconectan (pares craneales V y VII).

Las funciones de la superficie ocular son proteger el medio intraocular de microbios, traumatismos y toxinas, mantener la claridad de la córnea y proporcionar una correcta visión.<sup>4 5</sup>

#### 1.2.2. Partes:

- Cornea: es la porción anterior clara y transparente de la capa externa del globo ocular. Está innervada pero no vascularizada, posee un epitelio estratificado no queratinizado con abundantes desmosomas. Está constituida por seis capas:
  - Epitelio
  - Membrana de Bowman
  - Estroma corneal
  - Capa Dua
  - Membrana de Descemet
  - Endotelio
- Limbo: Es la unión de la córnea con la esclerótica. Contiene más de 10 de capas y en él se encuentran en las empalizadas de Vogt las células madre del epitelio corneal.
- Conjuntiva: Es una fina y brillante capa mucosa, tiene un epitelio estratificado no queratinizado columnar que se divide en:
  - Conjuntiva tarsal o palpebral
  - Fondo de saco conjuntival
  - Conjuntiva bulbar

Forman el saco conjuntival que da movilidad al globo ocular, da movimiento indoloro y libre entre las capas mucosas de la conjuntiva tarsal y ocular y protege ante los agentes patógenos.

- Película lagrimal: Es un líquido complejo que tiene una estructura bilaminar:
  - Capa lipídica, en contacto con el aire. Impide la evaporación rápida del componente acuomucinoso. Los lípidos están segregados por las glándulas de Meibonio. Cuando se produce un mal funcionamiento de estas glándulas aparece un ojo seco evaporativo.
  - Gel acuomucinoso, compuesto por diferentes mucinas secretadas por las células caliciformes. En él podemos encontrar diferentes sustancias como la vitamina A o la C que son muy importantes para la nutrición y mantenimiento del epitelio corneal.<sup>5</sup>



### 1.2.3. Exploración:

La exploración de la superficie corneal se realiza a través de diferentes técnicas cuali y cuantitativas. Además, a través de las anamnesis y los cuestionarios de síntomas realizados por el paciente se puede obtener una buena información subjetiva.

Algunas de las pruebas más utilizadas para valorar el estado de la superficie ocular son:

- Cuestionarios de síntomas como el OSDI (Índice de enfermedad de la superficie ocular), CANDEES o McMonnies.
- Tiempo de ruptura lagrimal (BUT de sus siglas en ingles)  
Nos ofrece información sobre la estabilidad de la película lagrimal
- Graduación de la tinción de la superficie ocular con diferentes tinciones vitales (rosa de Bengala, Fluoresceína, verde de Lisamina ...)
- Prueba de Schimer

El comité de expertos de Diagnostico de ojo seco propone la siguiente secuencia de pruebas diagnósticas.<sup>6</sup>

Grupo	Evaluación	Técnica
A	Historia clínica	Cuestionario
	Síntomas, por ejemplo, ojo seco	Cuestionario de síntomas
B	Índice de evaporación	Evaporimetría
C	Estabilidad lagrimal	TFBUT no invasivo (o NIBUT)
	Grosor de la película lipídica lagrimal	Interferometría
	Radio/volumen del menisco lagrimal	Meniscometría
D	Osmolaridad; proteínas lisozima; lactoferrina	Análisis lagrimal
E	Estabilidad lagrimal	BUT (Tiempo de ruptura) de fluoresceína
	Daño de la superficie ocular	Graduación de la tinción con fluoresceína; verde lisamina
	Menisco, altura, volumen	Perfil de corte del menisco
	Producción de secreción lagrimal	Fluorimetría
F	Nivel eventual de grasa en el margen del párpado	Meibometría
G	Índice de volumen lagrimal	Prueba del rojo fenol
H	Secreción lagrimal	Schimer I con anestesia
	Secreción lagrimal	Schimer I sin anestesia
	Secreción lagrimal "refleja"	Schimer II (con estimulación nasal)
I	Signos de MGD (Disfunción de la glándula meibomiana)	Párpado (morfología de la glándula meibomiana)
J	Función de la glándula meibomio	Expresión de MG (Glándula meibomio) Expresabilidad de las secreciones Volumen Calidad
	Psicoquímica meibomiana	Química del aceite
K	Daño de la superficie ocular	Tinción con rosa de bengala
L	Masa de tejido meibomiano	Meibografía

Tabla 1: Secuencia de pruebas usadas para la evaluación del ojo seco del informe del subcomité para metodologías de diagnóstico del taller internacional sobre ojo seco (DEWS).<sup>6</sup>

### 1.2.4. Enfermedad de la superficie ocular:

La superficie ocular puede verse afectada por múltiples agentes etiológicos: infecciones, traumatismos, alergia: toxicidad etc. Los mecanismos fisiopatológicos que pueden producir enfermedades de la superficie ocular son: inestabilidad de la película lagrimal, la hiperosmolaridad, la inflamación,

la apoptosis, las alteraciones de la innervación y del parpadeo y la disminución del aclaramiento de la lagrime.<sup>7</sup>

La enfermedad de la superficie ocular (ESO) puede ser sintomática o asintomática, pero sus diferentes subgrupos pueden coexistir e interactuar.<sup>6</sup>

Se clasifican en:

- Enfermedad de ojo seco

El ojo seco se define como “una enfermedad multifactorial de lagrime y superficie ocular que provoca síntomas de incomodidad, perturbación visual e inestabilidad de la película lagrimal, con daño potencial a la superficie ocular. Esta acompañada por un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular”. Los tipos de ojo seco son:

- Ojo seco por falta de secreción acuosa
- Ojo seco evaporativo

- Otras enfermedades

- Enfermedades de los párpados
  - Disfunción de la glándula de Meibonio (DGM)
  - Blefaritis anterior en ausencia de ojo seco
  - Otros
- Otras ESO
  - Conjuntivitis alérgica
  - Queratoconjuntivitis crónica infecciosa y no infecciosa
  - Conjuntivitis postrefractiva

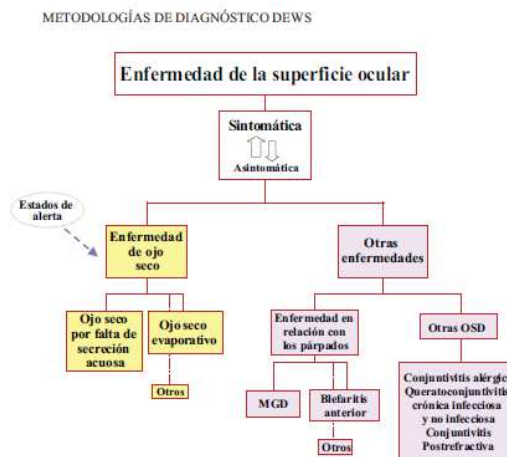


Figura 1: Ilustración esquemática de la relación entre el ojo seco y otras formas de enfermedad de la superficie ocular según el DEWS.<sup>6</sup>

### 1.3. Superficie ocular y glaucoma

El primer escalón terapéutico en los pacientes con glaucoma es el tratamiento médico tópico para disminuir la PIO. Sin embargo, este tratamiento no está exento de efectos secundarios locales y sistémicos. Los betabloqueantes se asocian a un

mayor número de efectos secundarios sistémicos como la bradicardia, fatiga, depresión, impotencia, etc. Los análogos de las prostaglandinas en cambio tienen un perfil más seguro a nivel sistémico, pero se asocian a un mayor número de efectos secundarios locales. Estos efectos adversos pueden ser atribuibles tanto al componente activo como a los conservantes, sin embargo, se sabe que la frecuencia de los síntomas y signos que se producen en la superficie ocular es menor cuando la terapia no contiene conservantes.<sup>8</sup>

El cloruro de benzaconio (BAC) es un conservante utilizado para mantener soluciones tópicas estériles y ha sido el conservante más usado en los colirios hipotensores para el control del glaucoma. No obstante, sabemos que su uso de manera prolongada produce efectos adversos sobre la córnea y la conjuntiva.<sup>9</sup> Actúa como agente proinflamatorio y proapoptótico impidiendo el recambio fisiológico de las células epiteliales. Promueve la activación de lipooxigenasas, la síntesis y secreción de eicosanoides, mediadores inflamatorios y muchas citocinas que dan lugar a irritación, hipersensibilidad retardada y reacciones alérgicas, debido a su efecto detergente para las membranas celulares.<sup>10</sup> Todo esto conlleva una mayor inestabilidad de la película lagrimal, pérdida de células por activación de la cascada inflamatoria y reacciones inmunológicas.

Se ha hallado un aumento de la densidad de células en la capa basal del epitelio corneal que podría explicarse porque los efectos tóxicos sobre las capas superficiales podrían estimular la proliferación celular en la capa basal y ser un signo indirecto de la inflamación y pérdida celular en las capas superficiales y una relación con la concentración de BAC. Por lo que se puede afirmar que BAC resulta tóxico para córnea a nivel celular e histológico.<sup>7</sup>

Además, se ha comprobado que pacientes tratados de glaucoma con terapia medicamentosa tópica presentan en mayor proporción la forma evaporativa de enfermedad de ojo seco y que a mayores concentraciones de conservantes es mayor el porcentaje de pacientes con esta enfermedad.<sup>11</sup>

Hay ensayos que demuestran que las soluciones libres de conservantes son tan eficaces como la que utilizan BAC para pacientes con glaucoma o hipertensión ocular y son una alternativa para pacientes sensibles a los conservantes ya que tienen menor toxicidad.<sup>12 13</sup>

Cada vez está más reconocido como causa probable del fracaso de la trabeculectomía en pacientes con glaucoma la ESO. La tasa de éxito de la cirugía con trabeculectomía disminuye a medida que aumenta el número de medicamentos antiglaucoma tópicos preoperatorios. También se ha postulado como una de las causas del fracaso de la cirugía de glaucoma, una tasa más alta de infiltrados de células inflamatorias y fibroblastos halladas en muestras de tejido conjuntival y trabecular en pacientes sometidos a trabeculectomía que han estado expuesto a múltiples medicamentos.<sup>14</sup>

Por lo que un factor de riesgo de fallo quirúrgico es el aumento de la exposición preoperatoria a las soluciones oftálmicas conservadas con BAC.<sup>15</sup>

## **2. Hipótesis y objetivos:**

### **2.1. Hipótesis:**

Los tratamientos hipotensores tópicos con conservantes producen alteraciones en la superficie ocular y en la calidad de vida de los pacientes con glaucoma.

### **2.2. Objetivos:**

- 2.2.1.** Comparar los síntomas subjetivos entre pacientes con tratamiento con conservantes y sin conservantes mediante los cuestionarios OSDI.
- 2.2.2.** Evaluar el tiempo de rotura lagrimal no invasivo (NIBUT) con el Keratograph 5 M en pacientes con tratamiento con conservantes en comparación con el grupo sin conservantes.
- 2.2.3.** Comparar el enrojecimiento con el Keratograph 5 M en pacientes con tratamiento con conservantes y sin conservantes.
- 2.2.4.** Comparar la meibografía con el Keratograph 5M en pacientes con tratamiento con y sin conservantes.
- 2.2.5.** Evaluar BUT en pacientes con tratamiento con conservantes y sin conservantes.
- 2.2.6.** Cuantificar la tinción de la superficie ocular mediante el sistema Oxford en pacientes con tratamiento con y sin conservantes.

## **3. Métodos:**

### **3.1. Diseño del estudio:**

El protocolo de estudio fue diseñado siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA). (Anexo 1)

A todos los participantes, con independencia del grupo de clasificación, se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado.

### **3.2. Selección de la muestra:**

Para este estudio se evaluaron 295 ojos divididos en 2 grupos: 122 con hipertensión ocular (HTO) sin tratamiento y 173 ojos con glaucoma con tratamiento tópico.

Fueron seleccionados desde la unidad de glaucoma del Hospital Miguel Servet de Zaragoza siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

### **3.3. Criterios de inclusión y exclusión:**

#### **3.3.1. Criterios de inclusión:**

1. Personas de ambos sexos mayores de 18 años de edad para otorgar el consentimiento legal.
2. Presencia de glaucoma crónico bilateral en tratamiento tópico o hipertensión bilateral sin tratamiento.
3. Obtención de la firma del consentimiento informado antes de cualquier procedimiento del estudio.
4. Posibilidad de completar el curso del estudio y cumplir adecuadamente con las instrucciones que se les den.
5. Mejor agudeza visual corregida  $\geq 0,7$  en el ojo peor.

#### **3.3.2. Criterios de exclusión:**

1. Enfermedad general que produzcan enfermedad de la superficie ocular (p.ej. enfermedades autoinmunes, gota, osteoporosis o enfermedad tiroidea).
2. Tratamientos sistémicos que produzcan ojo seco como son:
  - a. Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antiangina, antihipertensivos (ej. Atenolol, Practolol, Propranolol)
  - b. Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y tranquilizantes (ej. Amitriptilina, Doxepina)
  - c. Antihistamínicos, (ej. Loratadina, Clemastina, Hydroxyzina, Ceterizina, Fexofenidina)
  - d. Inmunosupresores alquilantes (ej. Busulfán, Ciclofosfamida)
  - e. Antimuscarínicos (ej. Antidiarreicos)
  - f. Diuréticos (ej. Triamterene)
  - g. Hipnóticos, opiáceos
  - h. Anticonceptivos orales
  - i. Tratamientos para el acné (isotretinoína)
3. Uso de lágrimas artificiales o derivados hemáticos tópicos en el último mes.
4. Cirugías oculares en los últimos 6 meses.
5. Uso de tratamiento tópico con AINES, corticoides, Ciclosporina u otros antiinflamatorios tópicos en el último mes.
6. Uso de lentes de contacto.

7. Cualquier enfermedad ocular activa (p. ej., uveítis, infecciones oculares).
8. Retinopatías o maculopatías de cualquier tipo.
9. Falta de colaboración para realizar las pruebas.
10. Malposiciones palpebrales.
11. Enfermedad o estado del paciente que, en opinión del investigador, aumente significativamente su riesgo, interfiera los resultados del estudio o dificulte notablemente la participación del enfermo en el estudio.

### **3.4. Consentimiento informado:**

Para ser incluidos en el estudio a todos los participantes se les solicitó consentimiento informado donde se les explicaba las exploraciones y las pruebas complementarias que se les iban a realizar, así como las posibles consecuencias de los resultados que pudieran aparecer. También se dejó constancia de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento, sin perjuicio alguno de cara a la asistencia facultativa que pudieran necesitar. (Anexo 2)

### **3.5. Protocolo exploratorio:**

#### **3.5.1. Historia clínica general:**

Nombre, sexo, fecha de nacimiento, (edad), enfermedades generales, tratamientos sistémicos, intervenciones quirúrgicas.

#### **3.5.2. Historia clínica oftalmológica:**

Antecedentes familiares de glaucoma, cirugías previas, traumatismos, antecedentes oftalmológicos en general y tratamientos.

#### **3.5.3. Cuestionario de síntomas:**

Los pacientes realizaron el cuestionario Ocular Surface Disease Index (OSDI) que analiza los síntomas y el impacto de la enfermedad en la función visual y en su vida diaria a través de 12 preguntas. Estas 12 cuestiones están valoradas en una escala de 0 a 4 siendo 4 “siempre” y 0 nunca”.

El valor final se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$OSDI = [(\sum \text{Puntuaciones preguntas respondidas}) \times 100] / [(\text{nº Preguntas respondidas}) \times 4]$$

Por lo que la puntuación se representa en una escala del 0 al 100 donde los valores irán de leve (13-22), moderado (23-32), grave (33-100). (Anexo 3)

#### **3.5.4. Medida automatizada de parámetros de superficie ocular:**

Utilizamos el Keratograph 5M (OculusoptikgeräteGmbH) que combina medidas queratométricas con los mapas topográficos. Las medidas de la superficie corneal se realizan con el sistema de los anillos de Plácido que se

reflejan en la córnea, todas las distorsiones debidas a los diferentes radios de curvatura del ojo del paciente se hacen visibles para su proceso de medida con estos datos el ordenador desarrolla un mapa topográfico de la córnea y muestra los resultados en el monitor en un mapa de color, una gráfica y una imagen espacial.



Figura 2: Keratograph 5M

Los valores a determinar fueron:

1. NIBUT de manera no invasiva y se recogieron valores del primer tiempo de rotura, el tiempo medio y la zona de rotura.
2. La interferencia de los colores de la capa lipídica y su estructura.
3. Enrojecimiento bulbar y limbal según escala de JENVIS (0-4) proporcionada por el software.
4. Valoración de la depleción de las glándulas de Meibono mediante la meibografía por infrarrojos. Se seleccionan las zonas con y sin glándulas y mediante un programa semiobjetivo de análisis fotográfico (Imagen, open source) calculamos el porcentaje de depleción.

### 3.5.5. Medida del tiempo de rotura lagrimal (BUT)

Instilamos 5  $\mu$ L de fluoresceína al 2 % con una pipeta y medimos el tiempo de rotura lagrimal y la zona de rotura utilizando la lámpara de hendidura.

### 3.5.6. Graduación de la tinción de la superficie ocular:

Teñimos la mucina y las células epiteliales desvitalizadas con la instilación de una gota de verde de lisamina al 0,5 %. Graduamos la tinción tanto corneal como conjuntival con la escala Oxford de 0 a 4 así como la tinción de la zona expuesta y no expuesta con la lámpara de hendidura y luz blanca.

## 3.6. Recogida de datos y análisis estadístico:

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (versión 20.0; IBM Corporation, Somers, EEUU) tras importar la base de datos creada en Excel.

### Estadística descriptiva

Para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las diferentes pruebas, se ha utilizado la media y la desviación estándar.

## Estadística analítica

Se comprobó el ajuste a la normalidad de las diferentes variables a estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S de 1 muestra). Se compararon las diferencias de los parámetros analizados mediante t de Student, ya que todas las variables del estudio siguieron una distribución normal. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando la p fue menor de 0,05.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características de la muestra a estudio:

En los análisis estadísticos se incluyeron 295 ojos divididos en 2 grupos: 122 HTO y 173 ojos con glaucoma. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. Previamente, a la realización de cualquier análisis, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar el ajuste a la normalidad de las variables estudiadas, y se comprobó que todas siguieron una distribución normal. Se utilizó el test paramétrico: t de Student para comparar las medias entre ambos grupos.

#### Grupo HTO:

Estadísticas descriptivas HTO					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	122	25,00	82,00	57,5082	10,70664
Numero de colirios	122	0,00	0,00	0,0000	0,00000
Tratamiento actual	122	0,00	0,00	0,0000	0,00000
Tratamiento glaucoma	122	0,00	0,00	0,0000	0,00000
Conservantes	122	0,00	0,00	0,0000	0,00000
OSDI	122	0,00	75,00	20,7275	19,60926
NIKBUT 1º	122	2,61	23,33	10,5138	5,59648
NIKBUT media	122	3,42	23,33	13,9708	4,85472
Capa lipídica	122	30,00	165,00	92,5820	45,66421
Enrojecimiento	122	,40	2,00	1,0066	,31274
Depleción GM	121	0,00	75,20	21,2021	13,86490
BUT media	122	1,48	20,00	6,5811	4,48177
BUT zona de rotura	122	0,00	17,00	8,7213	4,41497
Oxford	122	0,00	3,00	,6967	,74843

Tabla 2: Estadística descriptiva de los pacientes HTO.



Este grupo estuvo formado por un total de 122 ojos, pertenecientes 76 mujeres y 46 varones.

La edad media del grupo HTO fue de  $57,508 \pm 10,706$  años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La media de los resultados del cuestionario OSDI fue de  $20,727 \pm 19,609$ .

La media del primer tiempo de rotura del NIKBUT fue  $10,513 \pm 5,596$  y la del tiempo medio de ruptura del NIKBUT  $13,970 \pm 4,854$ .

El enrojecimiento medio fue  $1,006 \pm 0,312$ .

La depleción de las glándulas de Meibomio media fue de  $21,202 \% \pm 13,864$ .

Para el BUT la media fue  $6,581 \pm 4,481$  y para la zona de ruptura del BUT  $8,721 \pm 4,419$ .

La tinción Oxford media fue de  $0,696 \pm 0,748$ .

#### Grupo glaucoma:

Estadísticas descriptivas Glaucoma					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	173	40,00	90,00	69,1098	10,68331
Numero de colirios	173	0,00	3,00	1,5665	,60273
Tratamiento actual	173	0,00	144,00	26,3439	31,79583
Tratamiento glaucoma	173	0,00	360,00	99,3931	79,85274
Conservantes	173	0,00	1,00	,7688	,42283
OSDI	173	0,00	87,50	26,1706	18,77941
NIK BUT 1º	173	1,28	23,71	9,7305	4,86105
NIK BUT media	173	4,71	23,71	13,5277	4,25104
Capa lipídica	173	30,00	180,00	88,7861	46,38659
Enrojecimiento	173	,50	3,10	1,5087	,56505
Depleción GM	166	0,00	100,00	32,3845	19,17329
BUT media	173	,83	18,78	4,4616	2,99031
BUT zona de rotura	157	1,00	16,00	8,7580	4,43385
Oxford	173	0,00	4,00	1,4393	1,05823

Tabla 3: Estadística descriptiva de los pacientes glaucoma.

Este grupo estuvo formado por un total de 173 ojos, 75 de mujeres y 98 de varones.

La edad media del grupo glaucoma fue de  $69,109 \pm 10,683$  años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La media de los resultados del cuestionario OSDI fue  $26,170 \pm 18,779$ .

La media del primer tiempo de rotura del NIKBUT fue  $9,730 \pm 4,861$  y la del tiempo medio de ruptura del NIKBUT  $13,527 \pm 4,251$ .

El enrojecimiento medio fue  $1,5087 \pm 0,565$ .

La depleción de las glándulas de Meibomio media fue de  $32,384 \% \pm 19,173$ .

Para el BUT la media fue  $4,461 \pm 2,990$  y para la zona de ruptura del BUT  $8,7580 \pm 4,438$ .

La tinción Oxford media fue de  $1,439 \pm 1,058$ .

En la siguiente tabla se muestra la distribución por sexos de la muestra total, mediante el test de Chi cuadrado vimos que existían diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al sexo con una  $p=0,001$ .

Sexo	Grupo		Total
	HTO	Glaucoma	
Hombre	46	98	144
Mujer	76	75	151
Total	122	173	295

Tabla 4: Distribución por sexos de la muestra.

Dentro del grupo del glaucoma dividimos a los pacientes en otros dos subgrupos, los que su tratamiento lleva conservantes y los que no lo lleva.

#### Grupo glaucoma con conservantes:

Estadísticas descriptivas con conservantes					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	133	48,00	88,00	70,4286	9,59742
Numero de colirios	133	1,00	3,00	1,7820	,46610
Tratamiento actual	133	,25	144,00	30,2068	34,13281
Tratamiento glaucoma	133	3,00	360,00	114,5414	79,46559
Conservantes	133	0,00	87,50	26,5480	19,41758
OSDI	133	1,28	23,71	9,4037	4,98089
NIKBUT 1º	133	4,71	23,71	13,4530	4,33575
NIKBUT media	133	30,00	180,00	87,7444	46,21453
Capa lipídica	133	,60	3,10	1,5609	,54228
Enrojecimiento	126	0,00	100,00	34,4794	19,69419
Depleción GM	133	1,00	18,78	4,5970	3,16187
BUT media	121	1,00	16,00	8,7603	4,46472
BUT zona de rotura	133	0,00	4,00	1,4887	1,03438

Tabla 5: Estadística descriptiva de los pacientes glaucoma con conservantes.

Este grupo estuvo formado por un total de 133 ojos de ellos 76 de hombres y 57 de mujeres.

La edad media del grupo HTO fue de  $70,428 \pm 9,597$  años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La media de los resultados del cuestionario OSDI fue de  $26,548 \pm 19,417$ .

La media del primer tiempo de rotura del NIKBUT fue  $9,403 \pm 4,980$  y la del tiempo medio de ruptura del NIKBUT  $13,453 \pm 4,335$ .

El enrojecimiento medio fue  $1,560 \pm 0,542$ .

La depleción de las glándulas de Meibomio media fue de  $34,479 \pm 19,694$ .

Para el BUT la media fue  $4,597 \pm 3,161$  y para la zona de ruptura del BUT  $8,760 \pm 4,464$ .

La tinción Oxford media fue de  $1,488 \pm 1,034$ .

#### Grupo glaucoma sin conservantes:

Estadística descriptiva sin conservantes					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	40	40,00	90,00	64,7250	12,88208
Numero de colirios	40	0,00	2,00	,8500	,42667
Tratamiento actual	40	0,00	72,00	13,5000	17,18527
Tratamiento glaucoma	40	0,00	228,00	49,0250	58,00154
Conservantes	40	0,00	56,60	24,9160	16,64647
OSDI	40	3,50	22,40	10,8173	4,32066
NIK BUT 1º	40	4,86	22,40	13,7760	3,99882
NIK BUT media	40	30,00	165,00	92,2500	47,37940
Capa lipídica	40	,50	3,00	1,3350	,61040
Enrojecimiento	40	4,51	100,00	25,7855	15,91564
Depleción GM	40	,83	9,42	4,0115	2,30834
BUT media	36	1,00	16,00	8,7500	4,39074
BUT zona de rotura	40	0,00	4,00	1,2750	1,13199

Tabla 6: Estadística descriptiva de los pacientes glaucoma sin conservantes.

Este grupo estuvo formado por un total de 40 ojos, 22 de hombres y 18 de mujeres.

La edad media del grupo HTO fue de  $64,725 \pm 12,882$  años, siguiendo una distribución ajustada a la normalidad.

La media de los resultados del cuestionario OSDI fue de  $24,916 \pm 16,646$ .

La media del primer tiempo de rotura del NIKBUT fue  $10,817 \pm 4,320$  y la del tiempo medio de ruptura del NIKBUT  $13,776 \pm 3,998$ .

El enrojecimiento medio fue  $1,335 \pm 0,610$

La depleción de las glándulas de Meibomio media fue de  $25,785 \pm 15,915$ .

Para el BUT la media fue  $4,011 \pm 2,308$  y para la zona de ruptura del BUT  $8,760 \pm 4,464$ .

La tinción Oxford media fue de  $1,275 \pm 1,131$ .

De este grupo de glaucoma se trataron con conservantes 133 ojos de ellos 76 de hombres y 57 de mujeres y sin conservantes se trataron 40 ojos, 22 de hombres y 18 de mujeres.

sexo	Conservantes		Total
	Ninguno	con conservante	
hombre	22	76	98
mujer	18	57	75
Total	40	133	173

Tabla 7: Distribución por sexos glaucoma.

Mediante el test de Chi cuadrado se ve que no existen diferencias significativas en cuanto al sexo.  $p=0,810$

#### 4.2. Estadística analítica:

Mediante el test paramétrico T-student se compararon los grupos. El nivel de significación estadística que se tomó fue  $p<0.05$ .

	HTO		GLAUCOMA		p
	media	DE	media	DE	
Numero de colirios	57,5082	10,70664	69,1098	10,68331	,000
Tratamiento actual	0,0000	0,00000	1,5665	,60273	,000
Tratamiento glaucoma	0,0000	0,00000	26,3439	31,79583	,000
OSDI	0,0000	0,00000	99,3931	79,85274	,000
conservantes	0,0000	0,00000	,7688	,42283	,000
OSDI	20,7275	19,60926	26,1706	18,77941	,017
NIK BUT 1º	10,5138	5,59648	9,7305	4,86105	,202
NIK BUT media	13,9708	4,85472	13,5277	4,25104	,407
capa lipídica	92,5820	45,66421	88,7861	46,38659	,487
enrojecimiento	1,0066	,31274	1,5087	,56505	,000
Depleción GM	21,2021	13,86490	32,3845	19,17329	,000
BUT media	6,5811	4,48177	4,4616	2,99031	,000
BUT zona de rotura	8,7213	4,41497	8,7580	4,43385	,945
Oxford	,6967	,74843	1,4393	1,05823	,000
N	122		173		

Tabla 8: Comparación con la t de Student de los ojos con HTO (n=122) frente a glaucoma (n=173).  $p<0,05$

Entre el HTO y el de glaucoma se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en OSDI ( $p=0,017$ ), en el enrojecimiento  $p=0$ , depleción de las glándulas

de Meibomio ( $p=0,000$ ) siendo mayor en grupo de glaucoma y el BUT media  $p=0$  menor.

También hubo diferencias en la edad siendo mayor la del grupo del glaucoma y en el nº de colirios ya que el grupo HTO no llevaba tratamiento.

	GLAUCOMA CON CONSERVANTES		GLAUCOMA SIN CONSERVANTES		p
	media	Desviación Estándar	Media	Desviación Estándar	
Edad	70,4286	9,59742	64,7250	12,88208	<b>,003</b>
Numero de colirios	1,7820	,46610	,8500	,42667	<b>,000</b>
Tratamiento actual	30,2068	34,13281	13,5000	17,18527	<b>,003</b>
Tratamiento glaucoma	114,5414	79,46559	49,0250	58,00154	<b>,000</b>
OSDI	26,5480	19,41758	24,9160	16,64647	,631
NIKBUT 1º	9,4037	4,98089	10,8173	4,32066	,107
NIKBUT media	13,4530	4,33575	13,7760	3,99882	,675
Capa lipidia	87,7444	46,21453	92,2500	47,37940	,592
Enrojecimiento	1,5609	,54228	1,3350	,61040	<b>,026</b>
Depleción GM	34,4794	19,69419	25,7855	15,91564	<b>,012</b>
BUT media	4,5970	3,16187	4,0115	2,30834	,279
BUT zona de rotura	8,7603	4,46472	8,7500	4,39074	,990
Oxford	1,4887	1,03438	1,2750	1,13199	,264
N	40		133		

Tabla 9: Comparación con la t de Student de los ojos con glaucoma que llevan conservantes (n=40) frente a los sin conservantes (n=133).  $p<0,05$

Entre el grupo de glaucoma con conservantes y sin conservantes se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el enrojecimiento ( $p=0.26$ ) y en la depleción de las glándulas de Meibomio ( $p=0.12$ ) siendo mayor en el grupo con conservantes.

## 5. DISCUSION

El glaucoma es una neuropatía óptica irreversible donde el principal factor de riesgo es el aumento de la PIO y si logramos reducirla estaremos reduciendo el riesgo de la progresión del mismo,<sup>16</sup> así como la velocidad de pérdida del campo visual o el ritmo de progresión.<sup>17</sup> El tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes se realiza con medicación tópica que no está exenta de efectos secundarios locales y sistémicos, que pueden ser atribuibles tanto al componente activo como a los conservantes.<sup>7</sup>

Los agentes antiglaucomatosos causan daño en la superficie ocular: daño epitelial, queratinización, displasia, pérdida de células caliciformes, infiltración de células inflamatorias, proliferación de fibroblastos, aumento de los depósitos de colágeno,<sup>18</sup> los betabloqueantes inducen menos daño en la superficie ocular que los análogos a las prostaglandinas.<sup>19</sup> El BAC es el conservante más utilizado en los colirios tópicos y produce ardor, escozor y ojo seco,<sup>20</sup> hiperemia ocular, disminución del tiempo de ruptura lagrimal y aumento de los de los pacientes reflejados en distintos cuestionarios de calidad de vida la puntuación del índice de la enfermedad de la superficie ocular.<sup>21</sup> Para minimizar estos efectos adversos se proponen los tratamientos sin conservantes, se comprobándose una incidencia más baja en ESO,<sup>11</sup> menos molestias oculares, irritación y una mejora de tasa de rotura lagrimal y una mejora en la integridad de la película lagrimal.<sup>22</sup> Se ha estudiado la eficacia de los mismos y se ha comprobado que esta es similar a los fármacos con conservantes en cuanto a la reducción de la PIO.<sup>22</sup>

En nuestro estudio evaluamos los efectos en la superficie ocular que producen los tratamientos para el glaucoma y dentro del mismo los tratamientos con conservantes y sin conservante. Hemos utilizado el Keratograph 5M para medir NIKBUT, la capa lipídica, enrojecimiento bulbar y limbar y la meibografía.<sup>23</sup>

En nuestro estudio se cumplieron nuestras hipótesis. Las diferencias significativas entre el grupo de HTO y glaucoma fueron: en el OSDI que fue mayor en los pacientes con glaucoma, es decir los tratados con colirios, lo que significa que tuvieron una mayor percepción de los síntomas y peor calidad de vida; la depleción de las glándulas de Meibomio que también fue mayor en el grupo del glaucoma lo que conlleva a una mayor tasa de ojo seco evaporativo; el BUT medio fue menor en el grupo de glaucoma lo que provocar aumento de síntomas como aparición de queratitis, visión borrosa, etc; el enrojecimiento y la tinción de Oxford también fue mayor en consonancia con la depleción de las glándulas de Meibomio y la disminución del BUT.

Entre el grupo de glaucoma con conservantes y sin conservantes las diferencias significativas las obtuvimos en el enrojecimiento y en depleción de las glándulas de Meibomio, siendo estos valores menores en grupo de sin conservantes en concordancia con diferentes estudios.<sup>8 12 13 20 22 24</sup> Este menor enrojecimiento será debido a una menor toxicidad de los colirios sin conservantes y al haber una menor depreciación de las glándulas de Meibomio lo supone una menor tasa de ojo seco evaporativo. Sin embargo en el cuestionario OSDI, NIKBUT, BUT y tinción de Oxford no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de conservantes y no conservantes. El no encontrar diferencias entre estos grupos de con y sin conservantes puede ser debido a que el deberse a un análisis de subgrupos se requiera una muestra con un mayor número de pacientes para encontrar diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros. En cuanto el cuestionario OSDI el no encontrar diferencias puede ser debido a que es un test subjetivo basado en las sensaciones del paciente y el uso prolongado de conservantes produce una hipoestasia corneal a lo largo del tiempo que a veces puede

llevar a los pacientes a no sentir molestias a pesar de objetivarse una ESO mediante otras pruebas.

Una limitación a nuestro estudio fue la diferencia significativa en la edad de los distintos grupos ya que la edad puede ser un factor que influya en la enfermedad de superficie ocular.<sup>24 25</sup>

Otra de las limitaciones fue la diferencia en la distribución de sexos entre los grupos de HTO y glaucoma ya que la enfermedad de ojo seco es más frecuente en mujeres.<sup>26</sup> Sin embargo no hubo esa diferencia en la distribución por sexos entre el grupo de conservantes y no conservantes.

## **6. CONCLUSIONES**

1. No existieron diferencias en los síntomas subjetivos entre pacientes con tratamiento con conservantes y sin conservantes mediante los cuestionarios OSDI.
2. El NIKBUT medio con Keratograph 5 M en pacientes con tratamiento con conservantes en comparación con el grupo sin conservantes no presentó diferencias significativas.
3. El enrojecimiento medido con el Keratograph 5 M presentó diferencias significativas siendo mayor en pacientes en tratamiento con conservantes.
4. En la meibografía, la depleción de las glándulas de Meibomio fue estadísticamente mayor en pacientes con tratamiento con conservantes.
5. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en la medición del BUT.
6. La tinción de la superficie ocular mediante el sistema Oxford tampoco mostro diferencias significativas entre los tratados con y sin conservantes.

## 7. Bibliografía:

1. Muñoz Negrete F. Glaucoma [monograph on the Internet]. [place unknown]: Ámsterdam; Barcelona; Madrid [etc.]: Elsevier, D.L. 2008.; 2009. [cited January 19, 2017]. Disponible en: Catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.
2. Kroese M, Burton H, Vardy S, Rimmer T, McCarter D. Prevalence of primary open angle glaucoma in general ophthalmic practice in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(9):978-980.
3. European glaucoma society. Terminología y pautas para el glaucoma. 3ªEdición. Editorial Dogma. 2009.
4. Benítez del castillo Sanchez JM. Superficie ocular. volumen 1. Barcelona: Editorial Glosa; 2008; Enero/junio 2008. [cited April 2, 2017] Disponible en: [http://www.angelini.es/superficie-ocular-y-cornea-df/Superficie\\_ocular\\_y\\_cornea\\_1.pdf](http://www.angelini.es/superficie-ocular-y-cornea-df/Superficie_ocular_y_cornea_1.pdf)
5. Lee W, Mannis M, Holland E. Ocular surface disease; cornea, conjunctiva and tear film. Elsevier Saunders; 2013. [2013; cited April 2, 2017]. Disponible en: <http://roble.unizar.es:9090/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsgao&AN=edsgcl.338401559&lang=es&site=eds-live>
6. Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007 Apr;5(2):75-92
7. Fernández Jiménez-Ortiz H, Toledano Fernández N, Fernández Escamez CS, Perucho Martínez S, Crespo Carballés MJ. The effects of ocular hypotensive drugs on the cornea: an in vivo analysis with confocal microscopy. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013 nov;88(11):423-32.
8. Rossi GC, Blini M, Scudeller L, Ricciardelli G, Depolo L. Effect of preservative-free tafluprost on keratocytes, sub-basal nerves, and endothelium: a single-blind one-year confocal study on naïve or treated glaucoma and hypertensive patients versus a control group. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013 Nov;29(9):821-5.
9. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium Chloride and Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014 Mar 1; 30(2-3): 163–169.
10. Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In Vitro and in Vivo Experimental Studies on Trabecular Meshwork Degeneration Induced by Benzalkonium Chloride (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2012 Dec; 110: 40–63.
11. Radenković, Marija, et al. Ocular surface disease incidence in patients with open-angle glaucoma. *Srp Arh Celok Lek*, 2016, 144.7-8 (2016): 376-383.
12. Goldberg I, Gil Pina R, Lanzagorta-Aresti A, Schiffman RM, Liu C, Bejanian M. Bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomised controlled trial. *Br Jo Ophthalmol*. 2014;98(7):926-931.



13. Mirza SK, Johnson SM. Efficacy and patient tolerability of travoprost BAK-free solution in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4:877-888.
14. Tailor R, Batra R, Mohamed S. A National Survey of Glaucoma Specialists on the Preoperative (Trabeculectomy) Management of the Ocular Surface. *SeminOphthalmol*. 2016;31(6): 519-25.
15. Boimer C, Birt CM. Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: The PESO study. *J Glaucoma*. 2013 Dec;22(9):730-5.
16. Kass M, Heuer D, Higginbotham E et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines the topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *ArchOphthalmol*. 2002; 120:701-713.
17. De Moraes CG, Demirel S, Gardiner SK, et al. Effect of Treatment on the Rate of Visual Field Change in the Ocular Hypertension Treatment Study Observation Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):1704-1709.
18. Demirel S, Doganay S, Gurses I, Iraz M. Toxic-inflammatory effects of prostoglandin analogs on the ocular surface. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(1):13-8
19. Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, Ozbay N, Sengor T, Olcaysu O. The Effects of Topical Antiglaucoma Drugs as Monotherapy on the Ocular Surface: A Prospective Study. *J Ophthalmol*. 2014; 2014:460483.
20. García-Feijoo J, Muñoz-Negrete FJ, Hubatsch DA, Rossi GC. Efficacy and tolerability of benzalkonium chloride-free travoprost in glaucoma patients switched from benzalkonium chloride-preserved latanoprost or bimatoprost. *Clin Ophthalmol*. 2016; 10:2085-2091.
21. Tomić M, Kaštelan S, Metež Soldo K, Salopek-Rabatić J. Influence of BAK-Preserved Prostaglandin Analog Treatment on the Ocular Surface Health in Patients with Newly Diagnosed Primary Open-Angle Glaucoma. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 603782.
22. Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:2131-2135.
23. Lei T, Jing-hao Q, Xiao-yu z, Xu-guang S. Repeatability and Reproducibility of Noninvasive Keratograph 5M Measurements in Patients with Dry Eye Disease. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 8013621.
24. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, Motolese I, Iester M, Bagaglia SA, In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014 Mar;92(2):e133-40.
25. Ottobelli L, Fogagnolo P, Guerini M, Rossetti L. Age-Related Changes of the Ocular Surface: A Hospital Setting-Based Retrospective Study. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 532378.
26. Hashemi H, Khabazkhoob M, Kheirkhah A, Emamian MH, Mehravaran S, Shariati M. Prevalence of dry eye syndrome in an adult population. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014 Apr;42(3):242-8

## Anexo:

### Anexo 1: Certificado CEICA



#### **Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI16/0028

24 de febrero de 2016

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### **CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 24/02/2016, Acta N° 04/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Estudio del estado inflamatorio de la superficie ocular mediante biomarcadores en pacientes con glaucoma.**

**Investigador Principal: Vicente Polo Llorens. HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: febrero/2016**

**Versión hoja de información y consentimiento: febrero/2016**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento de obtención del consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

Lo que firmo en Zaragoza, a 24 de febrero de 2016

María González Hínjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## Anexo 2: Consentimiento informado

### Anexo II. Consentimiento informado.

*Título del estudio:* "Estudio del estado inflamatorio de la superficie ocular mediante biomarcadores en pacientes con glaucoma."

*Yo:*

*(Poner nombre y apellidos)*

*Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.*

*He hablado con:*

*(Nombre del investigador)*

*Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:*

*1º Cuando quiera*

*2º Sin tener que dar explicaciones*

*3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos*

*Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.*

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

### Anexo 3: Cuestionario OSDI

Iniciales del paciente:

Fecha de Visita:

Nº de Visita:

#### CUESTIONARIO OSDI

Por favor, conteste a las siguientes preguntas marcando con una cruz la casilla que mejor describa su respuesta:

	Siempre	Casi siempre	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	NS/NC
<b>¿Ha tenido alguno de estos síntomas en la última semana?</b>						
Sensibilidad a la luz						
Sensación de arenilla						
Dolor ocular						
Visión borrosa						
Mala visión						
<b>¿Los problemas con sus ojos le han limitado a la hora de realizar alguna de las siguientes actividades durante la semana pasada?</b>						
Lectura						
Conducción nocturna						
Uso de ordenador o pantallas de cajero						
Ver TV						
<b>¿Ha sentido molestias en los ojos en las siguientes situaciones durante la semana pasada?</b>						
Viento						
Ambientes muy secos						
Aire acondicionado						